Al Chiariss. Prof. Guido Bizzozero
omaggio dell'A.

Nuove osservazioni sull'efficacia diagnostica e curativa

DEI

PRODOTTI DEL BACILLO DELLA MORVA

CONTRO L'INFEZIONE MOCCIOSA DELL'UOMO E DEGLI ANIMALI

PEL

Prof. A. BONOME
Direttore dell'Istituto patologico della R. Università di Padova

---

(Estratto dalla *Riforma Medica*, n. 120-21-22, maggio 1894)

NAPOLI
Tipografia della "Riforma Medica,,
Salita Pontecorvo, 60

1894

Nuove osservazioni sull'efficacia diagnostica e curativa

DEI

PRODOTTI DEL BACILLO DELLA MORVA

CONTRO L'INFEZIONE MOCCIOSA DELL'UOMO E DEGLI ANIMALI

PEL

Prof. A. BONOME
Direttore dell'Istituto patologico della R. Università di Padova

---

(Estratto dalla *Riforma Medica*, n 120-21-22, maggio 1894)

NAPOLI
Tipografia della "Riforma Medica,,
Salita Pontecorvo, 60

1894

sibile di riconoscere in tutti i casi l'esistenza del morbo in uno stadio di latenza, quando cioè non se ne hanno delle chiare manifestazioni. D'altra parte i risultati fino ad ora ottenuti nello studio di molte infezioni non hanno sempre dimostrato un'assoluta equivalenza tra l'esperimento di laboratorio eseguito sopra animali artificialmente infettati e la ricerca fatta su altri animali o sull'uomo spontaneamente ammalati della medesima infezione, non essendo sempre esattamente sovrapponibili le condizioni che accompagnano l'infezione spontanea naturale a quelle che accompagnano l'infezione sperimentale.

Per le ora citate ragioni non è possibile di generalizzare per la maggior parte dei batterî patogeni o dei virus le conclusioni ottenute dallo studio di uno solo, ma è necessario limitarsi a quanto ci è dato osservare in ogni singola specie di agenti patogeni.

Con la maggiore brevità che l'importanza dell'argomento e le molteplici esperienze eseguite mi concederanno, riferirò qui i principali risultati dei miei nuovi studî sull'efficacia diagnostica e curativa di alcuni prodotti del bacillo della morva.

I.

Valore diagnostico dei prodotti del bacillo della morva.

Fino da due anni or sono, quando raccolsi in una nota preventiva le conclusioni di alcune ricerche da me intraprese sulle proprietà biologiche dei prodotti del bacillo della morva (malleina), avevo dimostrato, tra i primi che si occuparono dell'argomento, come

si dovesse attribuire ai medesimi un valore reale diagnostico. I miei studî d'allora si riferivano non solamente agli equini affetti da moccio spontaneo, confermando i risultati di Helman, di Dieckerhoff e Lothes, di Kalning, di Heyne, di Schilling, di Peters e Fehlisch, di Pearson e di altri, ma riguardavano ancora il modo di comportarsi della malleina nei piccoli animali di laboratorio, resi sperimentalmente morvosi, il che non era stato da alcuno ricercato.

Gli animali di laboratorio verso cui tale potere diagnostico mi era sembrato dimostrabile, appalesandosi per un aggravarsi delle condizioni generali e delle lesioni locali determinate dalla presenza del bacillo della morva, furono le cavie, i conigli, ed i gatti.

Notai però allora delle non lievi differenze nel modo di reagire delle singole specie di animali d'esperimento, differenze che dovetti ritenere dipendenti non soltanto dal diverso grado di sensibilità al virus morvoso e dal diverso periodo del morbo, ma eziandio dalla quantità e forse anche dalla qualità dei prodotti adoperati. La scarsità delle esperienze allora istituite, specialmente negli equini, e la mancanza di alcune conoscenze sulle proprietà biologiche del bacillo della morva non mi permisero di trarre delle conclusioni più sicure. Le ricerche eseguite in seguito per la durata di oltre un anno, non solo giustificarono i miei dubbî, ma dimostrarono come non vi sia sempre una esatta corrispondenza tra il grado di sensibilità che un dato animale ha per il bacillo della morva ed il grado di sensibilità che ha per i prodotti

del medesimo; il che significa che detti prodotti verisimilmente si modificano nel corpo animale in determinate circostanze. Un animale, come ad esempio il coniglio, può infatti ricettare nel suo corpo per lungo tempo impunemente il bacillo della morva in pieno stato di virulenza, mentre soccombe in pochi giorni quando gli si iniettino sotto cute delle piccole dosi di malleina ripetute a brevi intervalli.

Per ciò che riguarda la sensibilità delle varie specie animali alla malleina, risulterebbe quasi costante il fatto che quegli animali che più prontamente reagiscono al bacillo della morva, presentando delle manifestazioni locali tosto seguite da gravi alterazioni generali (elevazioni di temperatura, dimagramento, sonnolenza, etc.) hanno anche molta sensibilità ai prodotti del bacillo medesimo, cioè alla malleina. Tali sono il gatto, l'asino ed il cavallo. In questi animali l'introduzione della malleina fatta durante lo stato sano, può, ove la dose sia un poco forte e ripetuta a brevi intervalli di tempo, determinare un rapido marasma accompagnato da catarri congiuntivali e nasali, da diarrea, da eczemi pustolosi e da elevazioni di temperatura, seguite da notevoli abbassamenti. Ciò ho specialmente osservato nei gatti. L'iniezione sottocutanea di $\frac{1}{4}$-$\frac{1}{2}$ cc. di malleina estratta da culture recenti, produce anche nei gatti più robusti un forte abbattimento, oltre a scariche diarroiche e ad albuminuria leggera. Dopo dieci giorni circa gli animali sono pienamente ristabiliti. Se si ripete l'iniezione sottocutanea di malleina parecchie volte con intervalli di 5-6 giorni, si può

giungere a far tollerare ai gatti dosi molto più forti di sostanza (2-8 cc. per volta), ma si constata allora il sopravvenire di un progressivo dimagramento, di dermatiti pustolose estese, di catarri della mucosa nasale e congiuntivale con diarrea insistente e con albuminuria abbondante. In queste condizioni sopraggiunge la morte dell'animale ed alla sezione si rinviene una estesa degenerazione grassa dei reni e talora anche del fegato e del miocardio; il sangue è in massima parte fluido e pallido; la milza ed il midollo delle ossa hanno un aspetto linfoide e contengono molti globuli rossi nucleati.

Da questo reperto si desume che i gatti sani sottoposti a ripetute iniezioni di malleina a forti dosi soccombono per una grave discrasia sanguigna di natura tossica. L'iniezione della malleina, anche se in dosi piccolissime, fatta nei gatti già affetti da moccio aggrava le condizioni dell' animale e determina più prontamente la morte.

Analogamente al gatto si comporta il coniglio per la sua grande sensibilità ai prodotti tossici del bacillo della morva, sensibilità che è assai maggiore di quella che detto animale ha per lo stesso bacillo.

Tale sensibilità si può osservare sia durante lo stato sano, sia quando l'animale è già infetto di morva. In questi ultimi mesi ho saggiato più volte nel coniglio l' influenza delle varie specie di malleina, cioè tanto di quella estratta dal sangue di diversi animali morvosi, quanto di quella estratta dalle culture. Di tutte, ma specialmente della malleina estratta dalle culture recenti ed attive

il coniglio mostrò di risentire più fortemente l'azione. L'iniezione di 1-2 cent. cub. di detta malleina, praticata al di sotto della cute o nel peritoneo, e ripetute tre a quattro volte, con un intervallo di due a tre giorni, determina un rapido dimagramento seguito spesso da morte poco tempo dopo l' ultima iniezione. All'autopsia ho quasi sempre rinvenuto il sangue liquido e scuro come nei conigli morti di morva. Ripetuti tentativi di preparare alla refrattarietà il coniglio verso il bacillo della morva mediante iniezioni di dosi piccolissime di malleina (1 2 gocce in un cc. d'acqua) introdotte al di sotto della cute ad intervalli di tempo molto lunghi, allo scopo di evitare il marasma, riuscirono costantemente infruttuosi.

Neppure adoperando, per fare l' infezione di prova, culture di poca virulenza, mi riuscì a conferire al coniglio l'immunità mediante la preparazione con la malleina; difatti mentre alcuni conigli di controllo infettati con culture molto attenuate non morirono, ed altri soccombettero assai tardivamente col solito reperto della morva, i conigli preparati con la malleina soccombettero tutti in un periodo di tempo molto più breve.

Si potrebbe pertanto ritenere che il coniglio, animale che per quanto sensibile al bacillo della morva, non ammala mai spontaneamente anche se tenuto al contatto con altri animali mocciosi, e nel quale il decorso della morva sperimentale è più lento che in altri animali, diventa sensibilissimo e soccombe in breve tempo quando sia trattato con la malleina estratta dalle culture. Tale ipersensibi-

lità non è però da attribuirsi ad una maggiore facilità con cui il bacillo della morva si moltiplica nel sangue, poichè le culture allestite col sangue dei conigli morti di morva acuta in seguito ad iniezioni di malleina praticate poco tempo dopo l'innesto di culture di morva anche attenuate, diedero scarsissimo o nessuno sviluppo, e poichè d'altra parte ebbi campo di convincermi con numerose prove *in vitro*, che il bacillo della morva non si sviluppa nel siero di coniglio malleinizzato.

In che cosa consista questa notevole diminuzione di resistenza del coniglio malleinizzato di fronte al bacillo della morva, è difficile dire con sicurezza; sembra però che risieda in una maggiore facilità che i tessuti in confronto del sangue vanno assumendo di favorire lo sviluppo del bacillo; ciò potrebbe desumersi dalle numerose eruzioni nodulari che si osservano nei varî parenchimi (milza, fegato, reni) di detti animali, mentre il sangue non mostra contenere che scarsissimi o nessun bacillo.

Vi sarebbe quindi una specie di antagonismo tra la sensibilità del sangue e quella dei tessuti al bacillo della morva nel coniglio, sottoposto all'azione della malleina, sia preventivamente, sia durante la infezione mocciosa, antagonismo che troverebbe una certa analogia con quello rilevato recentemente da Behring a proposito della immunizzazione di certi animali verso il virus tetanico. Egli ammetterebbe infatti che esiste una specie d'immunità dovuta alla presenza di antitossina nel sangue, ed un'altra dovuta ad au-

mento di resistenza degli elementi cellulari dei tessuti; queste due specie d'immunità ematogena l'una, istogena l'altra, si comporterebbero in modo antagonistico, analogamente come ne'nostri conigli si comporta la disposizione ad ammalare di morva. « Nel caso nostro la malleina altererebbe quelle sostanze che normalmente valgono ad impedire lo sviluppo dei bacilli della morva tra gli elementi cellulari de' tessuti del coniglio, quindi procurerebbe una vera disposizione istogena, e come tale avrebbe una vera importanza diagnostica ».

Per determinare sino a qual punto e con quale sostanza la malleina manifestasse gli effetti ora accennati nei conigli, per vedere cioè se mediante l'uso della medesima si potesse diagnosticare una infezione a decorso per così dire latente, ho introdotto piccole dosi di malleina estratte da culture, sia al di sotto della cute sia nel peritoneo o nelle vene di una serie di conigli, che da molto tempo (1-3 mesi) avevo inoculato con culture attenuate mediante l'invecchiamento e l'essiccamento o mediante l'aggiunta di cadaverina. Al momento della prova diagnostica questi conigli apparivano perfettamente sani e ben nutriti essendo rimasti per dei mesi liberi nel giardino dell' Istituto patologico; taluno di essi soltanto presentava un piccolo inspessimento duro, mobile, nel connettivo sottocutaneo, ove l'infezione era stata praticata. Tutti questi conigli morirono rapidamente in seguito ad iniezioni di piccole dosi di malleina ($^1/_4$-$^1/_2$ cc.); qualcuno presentò aumento di volume del nodo sottocutaneo con rammolli-

mento centrale dello stesso. Le culture su piastre del materiale caseoso purulento che fuoriusciva dal nodo, diedero sviluppo a colonie caratteristiche di bacillo della morva. All' autopsia si rinvennero numerosi noduli morvosi recenti nella milza e nel fegato; il sangue era liquido, scuro, e conteneva scarsissimi bacilli, tanto che molti saggi di cultura rimasero sterili. In alcuni conigli in cui la iniezione della malleina fu fatta nelle vene, anzichè sotto cute, l' esito fu più rapido.

Queste esperienze dimostrano in modo evidente la grande sensibilità che l' organismo del coniglio ha per la malleina, tanto che questo rappresenta l' animale di laboratorio, nel quale con maggiore facilità si riesce a mettere in chiaro l'efficacia diagnostica della malleina estratta dalle culture. Un pò differentemente dal gatto e dal coniglio mostrarono di comportarsi le cavie ed i cani all'azione della malleina estratta dalle culture recenti e virulente. Questi animali, allo stato sano, sono assai poco sensibili ai prodotti tossici del bacillo della morva, mentre soccombono all' innesto del bacillo stesso, il quale provoca sempre delle gravi lesioni locali in corrispondenza della porta d'ingresso, il che raramente si osserva nel gatto, il quale suole soccombere acutamente.

Le cavie sane, in genere resistono bene, potendo tollerare delle dosi considerevoli ($^1/_2$-1 cc.) di malleina, ripetute a brevi intervalli ed introdotte, sia sotto cute, sia nel peritoneo, sia nelle vene, senza che presentino dei disturbi degni di nota. Alcune cavie, special-

mente se giovani, dimagrano già dopo la seconda iniezione; in talune si nota un leggiero inspessimento del connettivo sottocutaneo in corrispondenza della località ove venne praticata la iniezione, inspessimento dovuto in parte ad edema ed in parte a neoformazione.

La introduzione di malleina nelle cavie già affette da morva, non dà luogo, a differenza che nel coniglio, ad alcun aggravamento delle condizioni locali o generali, quando la dose non sia eccessiva, per cui la malleina avrebbe nelle cavie morvose un limitato valore diagnostico. Mentre nelle cavie sane si possono impunemente introdurre delle dosi rilevanti di malleina molto attiva ($^1/_2$-1 cc. per volta) nelle cavie già morvose la iniezione di dosi minori, ripetute parecchie volte a brevi intervalli, determina la morte con rapidità, senza che le manifestazioni locali, cioè i nodi morvosi del connettivo sottocutaneo aumentino di volume; gli animali dimagrano rapidamente, non mangiano, stanno accasciati ed hanno temperature basse. All' autopsia si riscontrano spesso dei noduli giallognoli nella milza e nel fegato, nonchè degenerazione grassa dei reni e del fegato; il sangue è quasi sempre liquido e scuro. Taluna delle cavie mocciose trattate ripetutamente con la malleina, presentò delle artriti mocciose rilevabili per una forte tumefazione edematosa de' tessuti peri-articolari e per un essudato purulento, ricco talora di bacilli, nella cavità articolare.

In parecchie cavie mocciose trattate con dosi ripetute di malleina osservai l'aborto.

Il cane, al pari della cavia, ha mostrato un grado differente di resistenza per la malleina non soltanto in rapporto con la quantità della medesima introdotta, ma ancora con la qualità e con la via d'introduzione. Cani del peso medio di kgrm. 10, tollerano senza gravi inconvenienti la iniezione d' un c.c. di malleina estratta da culture virulente. Se l'iniezione è fatta nelle vene, gli animali stanno per qualche ora accovacciati col pelo irto, con bava alla bocca, con temperatura più bassa del normale, ed hanno frequenti sussulti muscolari, accompagnati da tremore intermittente. Se la dose iniettata è di 2 cc., si nota tosto un tremore quasi continuo, accompagnato da scosse muscolari, da contrazioni dello stomaco, da vomito e da abbondante salivazione. Non tarda a sopravvenire profusa diarrea. Questo malessere dura così intenso nella prima giornata e va via via scomparendo in seguito. Ripetendo le iniezioni intravenose a lunghi intervalli, di 8-10 giorni, quando cioè i cani s'erano già completamente ristabiliti, si può notare come vengano tollerate meglio dosi anche maggiori. I fenomeni di intolleranza sono invece più gravi e durevoli se negl' intervalli tra le varie iniezioni vengono praticate delle sottrazioni sanguigne. I cani mocciosi, assai più de'sani, sono sensibili all'azione della malleina estratta dalle culture; essi tollerano male dosi anche piccole, se ripetute ad intervalli di 3-5 giorni; dimagrano progressivamente e presentano qua e là sulla cute, anche in parti lontane dal luogo d'innesto della morva, delle ulcerazioni che hanno i caratteri delle ulcere morvose e che

talvolta hanno sede nel punto ove si sono praticate le iniezioni di malleina. L' insorgenza di queste ulcere sembra quindi doversi attribuire ad una azione specifica della malleina sopra i tessuti del cane affetto da morva, anzichè ad una semplice azione irritante locale, solendo le ulcere comparire in località anche molto lontane dal punto d' iniezione della malleina, come ad es. alle zampe.

Se si tiene conto infine dell' esacerbazione della temperatura, già febbrile, nel cane affetto da morva, durante la introduzione della malleina, si può concludere senza temere di errare che la malleina ad una certa dose ha un valore diagnostico anche nell' organismo del cane sospetto morvoso.

Efficacia diagnostica della malleina negli equini.

Gli studî più interessanti che da un paio d'anni in qua si sono andati compiendo intorno all'efficacia diagnostica dei prodotti di cultura del bacillo della morva riguardano le razze equine, come quelle che con maggior facilità e frequenza vengono còlte dalla morva spontanea e si prestano quindi a diffondere la malattia, trasmettendola non di rado anche all'uomo.

Si può dire che non ci sia, oramai, Stato d'Europa, il cui Governo non abbia vivamente apprezzata l'importanza che un sicuro mezzo di diagnosi della morva incipiente avrebbe nella profilassi contro questa malattia infettiva.

I risultati che finora si sono ottenuti dalle osservazioni di numerosi autori nei varî Sta-

ti d'Europa stanno in massima ad - attestare l'efficacia della malleina nel pronto riconoscimento della morva, inquantochè l'introduzione di piccola quantità di questa sostanza (1-1 $^{1}/_{2}$ cc.) al di sotto della cute dei cavalli affetti da moccio naturale provocherebbe un aumento della temperatura del corpo da 1° a 3° C. accompagnato da lieve tumefazione locale, da arrossamento e turgore della congiuntiva e della Schneideriana, da accasciamento dell'animale, e da sussulti muscolari, fenomeni tutti che sopravverrebbero quattro a sei ore dopo l'introduzione della malleina e che durerebbero per uno o due giorni, scomparendo gradatamente. Questo stato così detto di reazione non si verificherebbe se il cavallo è sano.

La sicurezza del metodo però è ben lungi dall'essere finora provata per modo che nessun dubbio od obiezione possa sollevarsi sul meccanismo d'azione dei prodotti del bacillo della morva nel cavallo sospetto moccioso. Non è infatti ancora messo fuori dubbio se tutti i cavalli che reagiscono all'introduzione della malleina siano da considerarsi come veramente mocciosi, non potendosi escludere in base alle osservazioni, che taluno di essi per speciali condizioni morbose, possa reagire alla malleina senza che all'autopsia apparisca morvoso, o senza che le inoculazioni dei suoi prodotti patologici in altri animali di prova abbiano dimostrato l' esistenza della morva.

Questi casi non sembra abbiano ancora fissato molto l'attenzione della maggior parte

degli autori. Difatti Cadiot (1), Comény (2) Degive (3), Feuillard e Sourian (4), Hendrikx (5), Laborie (6), Laquerriere (7), Leclainchè (8), Nocard (9), Semmer e Wladimiroff (10) ed altri, si sono pronunciati assai favorevolmente sulla utilità diagnostica della malleina. Taluno di essi però, come Nocard, riferendo i risultati ottenuti dalla malleina da lui adoperata in due cavalli, le cui lesioni cutanee mettevano il

---

(1) *Recueil de méd. vétér.* t. LXIX.

(2) Morve latente dévolvée par l' injection de malleine. *Bulletin de la societé centr. de méd. vétér.* t. XLVI. 1892.

(3) Le diagnostic de la morve et de la tuberculose par les injections hypodermiques de malleine et de tuberculine. *Annales de méd, vétér.* t. XLI.

(4) De la Malleine au point de vue du diagnostic de la morve. *Journal de méd. vétér. et de Zootechnie* t. XLIII.

(5) Evolution de la morve aigüe à la suite d'une injection de malléine chez un cheval atteint de morve chronique. *Annales de méd. vétér.* t. XLI. 1892.

(6) Sur les injections de malléine. *Revue vétér.* t. XVII. 1892.

(7) Sur la Malléine. *Bulletin de la Societé centr. de méd. vétér.* t. XLVI.

(8) Etudes sur la Malléine. *Revue vétér.* t. XVII. 1892.

(9) Application de la Malléine au diagnostic de la morve latente. *Bulletin de la Societé centr. de méd. véter.* t. XLVI. 1892.

(10) Sur la valeur diagnostique des injections de malléine. *Archives des Sciences biologiques publiées par l' Inst. Imp. de méd. exp. à S. Petersbourg.*

sospetto si trattasse di morva, mentre afferma che la malleina può dare delle buone indicazioni diagnostiche, consiglia di non rinunciare anche agli altri mezzi diagnostici, cioè alle inoculazioni di prova, quando il caso sia dubbio.

Meritano qui considerazione i risultati ottenuti da Dieckerhoff e Lothes, iniettando la malleina in dose varia da 0,5 a 0,75 in 35 cavalli, gli autori dimostrarono coll'autopsia, che 26 che avevano reagito erano tutti morvosi, mentre gli altri 9 che non reagirono erano affetti da altre malattie. Peters sopra 41 cavalli inoculati con la malleina ottenne reazione in 23, i quali all'autopsia si mostrarono morvosi, mentre gli altri 18 che non avevano reagito non presentarono alla sezione alcun indizio di morva.

A questi risultati si contrappongono le conclusioni della commissione incaricata dal ministero della Guerra in Francia, di eseguire le esperienze sulla malleina. Le conclusioni di tale commissione presieduta dal Generale Faverot de Kerbrech sono:

1. La malleina è un mezzo per riconoscere la morva nel cavallo, ma tale mezzo non è sicuro;

2. Dal punto di vista pratico ogni cavallo che senza presentare alcun sintoma clinico ha reagito alla malleina deve essere considerato non come moccioso, ma solamente come sospetto;

3. Ogni cavallo che non ha reagito alla malleina non si deve ritenere come libero di morva.

In mezzo a queste controversie, sembrando-

mi che il giudizio definitivo debba precipuamente basarsi sopra di un gran numero di osservazioni, stimo opportuno di riferire qui sommariamente i risultati di alcune esperienze che ebbi campo di eseguire in quest'ultimo biennio con la malleina da me preparata.

Ho complessivamente sperimentato sopra 32 cavalli, due dei quali erano sani e fungevano da controlli. Dei 30 cavalli sospetti, ai quali erasi iniettata una quantità varia di malleina da 1 cc. ad 1 $^1/_2$ cc., 24 diedero una reazione febbrile più o meno intensa, gli altri 6 non reagirono. Vennero abbattuti 19 dei cavalli che avevano reagito e l' autopsia rilevò che 18 presentavano noduli mocciosi nei polmoni, o dei focolai di pneumonite morvosa e delle ulcere sul setto nasale e nella laringe ; uno non lasciò scorgere alcuna traccia di localizzazione morvosa per quanto diligentemente fossero stati ispezionati tutti i visceri.

Negli altri cinque cavalli, che pur avendo reagito non vennero abbattuti, fu dimostrata la morva in uno soltanto per mezzo dell'inoculazione nelle cavie e nel cane e per mezzo delle culture; gli altri quattro andarono a poco a poco ristabilendosi del tutto.

N.° dei Cavalli inoc.	Reagirono, furono uccisi e si trovarono all'autopsia		Reagirono, non furono uccisi e coll' esperimento sugli animali risultarono		Non reagirono ed i sintomi sospetti scomparvero in breve tempo	Cavalli sani che non reagirono
	Morvosi	Non morvosi	Morvosi	Non morvosi		
32	18	1	1	4	6	2

Queste poche esperienze pertanto non mi permettono di confermare in termini assoluti le conclusioni registrate da Hellmann e da altri, secondo i quali la malleina avrebbe un' importanza diagnostica sicura, nel senso che solamente i cavalli mocciosi reagirebbero alle iniezioni malleiniche. In un cavallo infatti che, sottoposto alla prova diagnostica mentre non presentava alcuno dei soliti sintomi della morva, ma soltanto un notevole dimagramento, aveva dato una forte reazione febbrile, l'autopsia non rilevò alcuna localizzazione morvosa; solo si notò uno stato catarrale diffuso allo stomaco ed all' intestino. Tentativi di cultura e d'inoculazione in cavie, fatti con un follicolo linfatico tumefatto che rinvennesi nel tenue intestino non dimostrarono che il cavallo fosse morvoso.

Questo caso, presso a poco simile a quello descritto da Peters e Fehlisch, non può

lasciare il sospetto dell'esistenza di una forma di morva latente o dell'esistenza di qualche focolaio morvoso che sia sfuggito per la sua piccolezza all'occhio del dissettore, imperocchè tutti gli organi vennero diligentemente ispezionati. In altri due cavalli, l'uno dei quali presentava un nodulo ulcerato, della grandezza di un uovo di piccione in corrispondenza dell'estremità inferiore della gamba sinistra presso l'inserzione del tendine di Achille e l'altro una forte tumefazione dei gangli linfatici sottomascellari con scolo purulento da ambo le narici, malgrado avessero ripetutamente reagito con elevazioni di temperatura alla malleina non fu possibile dimostrare l'esistenza della morva mediante l'inoculazione nelle cavie e nei cani.

A me sembra che queste tre osservazioni servano a dimostrare come la reazione febbrile che si ottiene con la malleina non costituisce un criterio assolutamente sicuro per fare la diagnosi di moccio negli equini. Con ciò non intendo di disconoscere l'importanza che ha la malleina come mezzo diagnostico, importanza che può divenire assoluta solamente quando la prova sia suffragata da altre ricerche batteriologiche istituite cogli essudati della mucosa nasale o cogl' infiltrati ghiandolari o cutanei. Si potrebbe pertanto asserire che tutti i cavalli mocciosi reagiscono in grado più o meno intenso presentando un aumento della temperatura ; però non si può affermare la proposizione inversa, che tutti i cavalli che reagiscono con elevazioni di temperatura alle iniezioni di malleina siano necessariamente morvosi.

Riguardo al modo di comportarsi della temperatura nei cavalli morvosi in seguito all'iniezione di malleina diagnostica, ho notato una certa variabilità nel tempo in cui l'elevazione termica s'inizia. Talvolta comincia 3-4 ore dopo la iniezione; l'innalzamento è rapido e raggiunge presto il *maximum* (due o tre gradi sopra il normale) e si mantiene così per un tempo vario. Tal'altra volta si ha un ritardo maggiore, e la durata dell'ipertermia è anche varia da 6 a 10 ore; però in qualche caso si è veduta protrarsi oltre le 24 ore, non soltanto in cavalli sicuramente morvosi ma anche in altri non morvosi. Questo fatto della lunga durata della reazione febbrile suole essere più costante nei cavalli mocciosi che non in quelli affetti da altre malattie; questi invero dànno per lo più una reazione energica ma fugace. Quanto all'ipertermia notai quasi costantemente nei cavalli mocciosi sottoposti all'azione della malleina prostrazione delle forze, tremori, barcollamenti, rigidità agli arti, rifiuto del cibo, nonchè tumefazione delle ghiandole infiltrate, e delle mucose ammalate, le quali appariscono più arrossate e secernono una maggiore quantità di essudati.

La malleina nell'uomo.

Nessuno contesta oggidì la possibilità di trasmettersi della morva dagli equini all'uomo; però, come succede per tutte le malattie poco frequenti e quindi poco studiate, si constata anche per la morva una certa difficoltà a diagnosticare la malattia per la grande variabilità della sintomatologia a seconda delle

localizzazioni. Anche prescindendo dalle forme acute con localizzazioni interne, nel quale caso la diagnosi rimane per molto tempo incerta fino a che non si giunga a procurarsi dei prodotti patologici con cui istituire ricerche più dettagliate e sicure, si incontrano non lievi difficoltà anche nelle forme croniche di morva con localizzazioni cutanee, poichè queste hanno non di rado le medesime sedi che le alterazioni della sifilide tardiva.

Si comprende per ciò come sia sentito in molti casi il bisogno di possedere qualche mezzo che faciliti la soluzione del problema diagnostico.

L'avere avuto a mia disposizione nel maggio, nel giugno e nel luglio dell'anno scorso, un giovane affetto da lesioni morvo-farcinose croniche aventi sede sulla mucosa nasale e nelle ghiandole linfatiche cervicali, mi ha fornito occasione di compiere una serie di osservazioni sull'importanza diagnostica e terapeutica della malleina nell'uomo.

Riferisco qui brevemente la storia clinica che farò seguire da una sommaria esposizione dei fatti osservati:

Dall'Erba Pietro d' anni 16 $^1/_2$ nato a Modane. Nulla nel gentilizio del paziente, il quale andò soggetto a passeggiere bronchiti, all'infuori del che godette sempre ottima salute. Tre anni or sono fu assunto a servizio in una stalla ove trovavansi parecchi cavalli che presentavano spesso scolo nasale ed ingorghi ghiandolari ; taluno di questi venne anche a morire e fu clandestinamente sepolto senza essere stato visitato da sanitarî.

Il paziente, oltre l'obbligo di rimuovere

letame e di pulire le mangiatoie aveva l'incarico di asciugare il muco-pus scolante dalle narici dei cavalli con una spugna che il padrone gli faceva tenere sempre in saccoccia. Spesso il paziente dormiva ove questi cavalli ammalati si trovavano, cioè in una stalla oscura, umida e poco aerata.

Dopo breve tempo dacchè aveva assunto tale servizio, il paziente veniva còlto di tratto in tratto da accessi febbrili iniziantisi con senso di freddo; negl'intervalli aveva spesso dolori agli arti e crescente debolezza generale. Successivamente si accorse di un aumento nella secrezione nasale, specialmente nella notte, così che al mattino i guanciali del letto erano imbrattati di larghe macchie di muco commisto spesso a sangue. Per il ripetersi delle febbri e per il crescente deperimento generale il paziente fu costretto, dopo qualche mese a lasciare il servizio e visse in famiglia. Quivi cominciò a presentare ingrossamento delle ghiandole della regione alta del collo e si fece più abbondante lo scolo nasale. Fu curato con solventi, ma senza risultato; anzi le ghiandole linfatiche cervicali si ulcerarono dando esito a poco pus, denso e filante, e rimase nella località un seno fistoloso che non si chiuse più. Più tardi, in seguito ad un piccolo trauma ebbe un'infiammazione suppurativa del sacco lacrimale che venne curata con l' incisione, la quale non si chiuse mai completamente, ma lasciò un piccolo seno fistoloso da cui gemeva qualche goccia di pus. In seguito essendo straordinariamente deperito, ed avendo spesso febbre, avvertì dolori e bruciore nella

deglutizione dei cibi solidi e si accorse che ai lati dell'ugola e sul palato erano comparsi dei piccoli nodicini, che, in breve ingrossatisi, finirono con l'ulcerarsi dando esito a pus.— Queste ulcere in seguito ripararono, tranne una che minacciava di farsi perforante quando il paziente si presentò da me.

Stato attuale. — Il paziente è un giovinetto scheletricamente bene conformato; ha cute pallida, scarso pannicolo adiposo sottocutaneo e masse muscolari esili. Alla radice del naso, sul lato sinistro ha una cicatrice lineare, sulla parte più alta della quale esiste una piccola ulcerazione che corrisponde ad un seno fistoloso da cui esce sempre una piccola quantità d'essudato purulento. Il naso è tozzo, un pò schiacciato, cosicchè la base è larga, l'apertura delle narici è piuttosto ristretta per tumefazione della cute e delle mucose, le quali sono anche arrossate. Sul setto nasale e sulla superficie interna delle pinne, scorgonsi delle erosioni superficiali, a margini regolari, come tagliati a stampo, ricoperte da un tenue essudato grigiastro. Ai lati del collo, al disotto dell'angolo della mandibola esiste, d'ambo i lati, una tumefazione lobulata, della grandezza di una noce all'incirca, aderente alla cute, che è arrossata, assottigliata ed ulcerata in un punto.

Tali tumefazioni corrispondono evidentemente a dei ganglî linfatici infiltrati e rammolliti: dall'ulcerazione che mette capo ad un seno fistoloso, fuoriesce un essudato purulento piuttosto denso.

Con questo essudato ho ottenuto delle culture pure di bacilli della morva, ed ho uc-

ciso col solito reperto della morva quattro cavie che avevo inoculato sotto la cute del dorso. Dentatura normale, normale la mucosa della bocca; quella del palato molle è arrossata, e presenta parecchie cicatrici piccole, specialmente ai lati dell' ugola; questa è corta e stirata alquanto a sinistra. Sulla linea mediana, poco al dinanzi dell'ugola v'ha una ulcerazione, della grandezza d'una lenticchia, la quale ha fondo e margini infiltrati.

La faringe nulla presenta di notevole.

Torace cilindrico, nell' ambito polmonare qualche rantolo umido sparso qua e là. Negativi i segni plessici. Aia cardiaca ne'limiti normali: toni netti. Nulla di notevole nel resto.

Entrato nell'ospedale il 18 maggio 1893, il paziente viene tenuto in osservazione sino al 22 maggio. In questi giorni la temperatura è presa ogni due ore ed è sempre ne' limiti normali. Il 22, nelle ore antimeridiane si fa la prima iniezione di malleina diagnostica (3 gocce in 1 cc. d'acqua sterile).

Riassumo i risultati nel seguente specchietto:

Dal 18 al 22 maggio. — Periodo d'osservazione.—Temp. normale. Urina normale.

22 maggio.—Prima iniezione sottocutanea, 3 gocce di malleina in 1 cc. d'acqua sterile. Polso 66, respiro 24. Incomincia l' innalzamento della temperatura 5 ore dopo la iniezione (38°), raggiunge il massimo 12 ore dopo (39°,8); ritorna l'apiressia dopo 19 ore (37°,2). Sintomi: brividi intensi dopo 5 ore dall'iniezione, difficoltà di respirare per il naso, dolente la località d'iniezione, sudori profusi al cadere della febbre. Nell' acme della reazione: polso 100, resp. 40.

23 maggio (giorno successivo all' iniezione). — La temperatura non oltrepassa i 36°,9. Nella notte discende a 3?°,8. Nessuna molestia.

Polso 80, resp. 24. Riposa nella notte. Urine 1000 cc., acide. Urea 1,57 %.

24 maggio.—Seconda iniezione: 2 gocce in un cc. d'acqua sterile. Polso 80, resp. 24. Non si ha reazione. Temperatura bassa. Oscilla per molte ore tra 35°,6 - 36°,7. Nessuna molestia. Nulla alla località dell'iniezione. Polso valido 80. Urine 950 cc. Urea 1,84 %.

25 maggio.—Temperatura normale; massima 37°,3. Buone condizioni. Polso 62, respiro 24. Urine 900. Urea 1,36 %.

26 maggio.—Terza iniezione: 4 gocce in 1 cc. d'acqua sterile. Temperatura 36°,4, polso 80, resp. 20. Comincia la reazione 5 ore dopo la iniezione (37°,7). Raggiunge il massimo 9 ore dopo (39°,3), ritorna l'apiressia 22 ore dopo (36°,8). Brividi intensi. Leggiera tumefazione e dolore nella località d'innesto. Secchezza e tumefazione della mucosa nasale. Polso 120, resp. 24. Urina 2000 cc.

27 maggio.—Apiressia. Massimo di temperatura 36°,9. Benessere. Urine 1700 cc. Polso 66, resp. 20.

28 maggio.—Quarta iniezione: 2 gocce in 1 cc. d'acqua sterile. Temperatura 36°,2. Nessuna reazione, un pò chiuso il naso. Polso 70, resp. 20. Urine 1700 cc. Diminuite di volume le ghiandole linfatiche cervicali. La fistola lacrimale secerne meno.

29 maggio.—Quinta iniezione: 4 gocce in 1 cc. d' acqua sterile. Temperatura 36°,6. Comincia la reazione 4 ore dopo la iniezione (37°,6), raggiunge il massimo 7 ore dopo (39°,4). Apiressia 14 ore dopo (36°,5). Brividi. Tumefazione della mucosa nasale. Polso 90, resp. 24. Urine 2000 cc.

30 maggio.—Apiressia. Benessere.

31 maggio.—Sesta iniezione: 3 gocce in 1 cc. d'acqua sterile. Temperatura 36°,2. Polso 70. Comincia la reazione 6 ore dopo (37°,6), raggiunge il massimo 11 ore dopo (39°,1), 14 ore dopo (36°,6). Polso 120, resp. 24. Urine 1050 cc. Urea 1 %. Odore leggermente ammoniacale; reazione alcalina.

1 giugno.—Apiressia. Polso 80. Urina 975 cc., leggiero odore d'ammoniaca; reazione fortemente alcalina. Una pellicola grigi astra, untuosa, copre la superficie dell'urina. Un abbondante deposito, parte amorfo, parte cristallino di fosfato triplo ammonio magnesiaco. Assenza di glucosio e d'albumina. Urea 1,57 per cento.

2 giugno.—Settima iniezione: 3 gocce in 1 cc. d'acqua sterile. Temper. 36°,3, polso 72. Forte reazione che incomincia 6 ore dopo la iniezione (38°,8), raggiunge il massimo dopo 8 ore (40°) e si mantiene a 40° per 4 ore. Ridiscende lentamente e si ha l'apiressia dopo 22 ore. Brividi intensi, dolore e tumefazione alla località d'innesto, sudori profusi, insonnia, faccia accesa, mucosa nasale tumefatta. Polso 100. Urina 1000 cc.; reazione dell'urina, saggiata poco dopo l'emissione, alcalina; leggiero odore d'ammoniaca.

3 giugno.—Massimo di temperatura 37°,6, polso 100, resp. 20. Abbattimento, pallore del viso. Scolo nasale abbondante. Urine 850 cc. Urea 0,84 %.

4 giugno.—Temperature molto basse; minimo 35°,8, massimo 36°,7. Persiste dolore nella località dell'ultima iniezione. Urine 620 cc. Urea 2,92 %.

5 giugno.—Temperature molto basse; minimo 35°,5, massimo 36°,8. Nessuna molestia. Urine 1000 cc.

6 giugno.—La temperatura tende a raggiungere i limiti normali. Polso 60, resp. 20. Scolo nasale abbondante. Immutate le condizioni delle ghiandole linfatiche cervicali. Urine 1150 cc.; sedimento bianco abbondante. Urea 1,48 %.

7 giugno.—Ottava iniezione: 2 gocce. Temperatura 36°,8. Leggiera reazione dopo 10 ore (38°,7), che perdura per 4 ore soltanto. Urine 1600 cc.

8 giugno.—Nona iniezione: 2 gocce. Temperatura 36°,8. Leggiera reazione dopo 9 ore. Massimo 38°,8.

9 giugno. — Temperatura normale. Dolore nel luogo dell'ultima iniezione. Urina 650 cc. Reazione fortemente alcalina. Urea 1,04 °/₀.

10 giugno.—Decima iniezione: 4 gocce in 1 cc. d' acqua sterile. Temp. 36°,4. Reazione intensa che incomincia 10 ore dopo l'iniezione. Raggiunge il massimo 11 ore dopo (40°,4). Persiste a questo grado per 8 ore. Apiressia dopo 30 ore. Brividi; dolori alla località d'innesto, che è tumefatta; sudori profusi; dolori ai bulbi oculari. Polso 120, resp. 28. Urina 830, alcalina. Urea 1,22 °/₀.

12 giugno.—Temperature basse: minimo 35°,8 massimo 36°,7. Molto abbattuto. Volendo alzarsi è colto da lipotimia. Polso piccolo, frequente (100). Urine 1800 cc. Non ha molestie. Le ghiandole del collo sono diminuite di volume. Dalla fistola non geme più pus. Diminuito notevolmente lo scolo nasale.

13 giugno. — Temperature basse. Minimo 35°,5, massimo 36°,9. Abbattimento. Urine 800.

14 giugno.—Temperature sempre molto basse. Minimo 35°,2, massimo 36°,5. Polso 100.

15 giugno. — La temperatura tende a raggiungere i limiti normali. Minimo 36°, massimo 37°,5. Migliorate le forze.

16 giugno.—Undicesima iniezione: 3 gocce. Temperatura 37°,3. Reazione modica. Incomincia 5 ore dopo (38°). Massimo (38°,8). Apiressia dopo 24 ore. Polso 100, respiro 24. Urine 1400 cc.

17 giugno.—Temperatura 37°,8. Benessere. Le ghiandule del collo sono molto diminuite di volume. Uno dei seni fistolosi s'è completamente chiuso; l' altro geme pochissimo pus. S'inoculano due cavie, le quali muoiono molto lentamente, dopo circa un mese.

19 giugno.—Dodicesima iniezione: 3 gocce. Temp. 36°,3. Reazione febbrile debole; incomincia dopo 5 ore (37°,7), dura 7 ore. Polso 80, resp. 20.

20 giugno.—Apiressia; minimo 36°,4, massimo 37°,8.

21 giugno. — Tredicesima iniezione: 3 gocce. Temp. 36°,5. Leggiera reazione febbrile, incomincia 6 ore dopo e dura 6 ore, avendo raggiunto un massimo di 38°,7. Nessun brivido. Nessun'altra molestia. Polso 80.

22 giugno. — Apiressia. S'è chiuso anche l'altro seno fistoloso del collo. L'ammalato dice sentirsi molto meglio. Lo scolo nasale è molto diminuito.

23 giugno. — Quattordicesima iniezione: 3 gocce. Temp. 36°,3. Reazione leggiera, cominciata 10 ore dopo la iniezione. Massimo raggiunto 38°.

24-25 giugno. — Apiressia. Benessere. Appetito buono.

26 giugno. — Quindicesima iniezione: 3 gocce. Temp. 36°,8. Reazione leggiera, incominciata 6 ore dopo l'iniezione. Dura 10 ore con un massimo di 38°,8. Polso 80.

Si fanno altre 6 iniezioni a lunghi intervalli, fino al giorno 18 luglio, in cui l'ammalato viene licenziato. La reazione, anche aumentando la dose fino a 6-8 gocce è sempre debole, non eccedendo i 38°,5. Il paziente al momento del suo licenziamento dall'ospedale si trova in condizioni buone, ha molto appetito. Le ghiandole del collo sono ridotte al volume quasi normale, ed i seni fistolosi sono chiusi. Lo scolo nasale è scarsissimo.

E' questo, per quanto mi consta, l'unico caso di morva dell'uomo che finora sia stato trattato con la malleina, e nel quale quantunque non sia possibile trarre delle conclusioni definitive, si ottennero dei risultati certo soddisfacenti, tanto da incoraggiare a proseguire su questo genere di tentativi di cura. Tra le principali considerazioni che mi permetto di fare intorno a questo caso figurano le seguenti:

1. La malleina estratta dalle culture pro-

voca nell'uomo affetto da morva cronica una intensa reazione generale, molto superiore a quella che determina ne'cavalli mocciosi, bastando 2-3 gocce di detta malleina per produrre ciò che in un cavallo si produce con un cc.

Tale reazione è principalmente costituita da una elevazione termica, che sopravviene 4-7 ore dopo l'iniezione, ed è accompagnata da turgore della mucosa congiuntivale e nasale, da aumento nella frequenza del polso, mentre il respiro resta immodificato, e da un aumento della secrezione urinaria;

2. Il grado di ipertermia, la rapidità con cui si manifesta e la durata, sono da principio proporzionali alla quantità di malleina iniettata; dopo una serie di iniezioni la reazione febbrile va facendosi sempre più leggera per quantità presso a poco costantemente eguali di malleina;

L'iniezione di $^1/_{20}$ di cent. cubico di malleina in un uomo del peso di chil. 43 produce un'elevazione termica di circa 3 gradi. L'iniezione di $^1/_2$ cm. cubico fatta la prima volta quando ancora non m'era noto il grado di sensibilità dell'individuo alla malleina, provocò un'elevazione termica di 4°,2. L'iperpiresi cominciò due ore circa dopo l'iniezione e durò oltre quarantott'ore, accompagnata da fortissima cefalea, da vomito, da scariche diarroiche e da sussulti muscolari. In seguito a questo grave avvelenamento malleinico si osservò la chiusura della fistola del sacco lacrimale, che nessun provvedimento dell'arte era riuscito a sanare, e si notò una rapida

detersione e riparazione di un'ulcerazione del palato molle che stava per farsi perforante;

3. Nella località ove vengono praticate le iniezioni ipodermiche si manifesta una leggiera tumefazione edematosa, dolente, la quale presto scompare;

4. Nei giorni che seguono immediatamente ad una forte elevazione termica provocata dalla malleina, la temperatura del corpo diminuisce talvolta fino a 35°,5 e si mantiene così bassa per un tempo variabile da 24 a 48 ore senza accompagnarsi con alcun sintoma subiettivo ed obiettivo;

5. La quantità dell'urina durante la reazione aumenta considerevolmente, talora oltre il doppio della quantità abituale; questa poliuria si osserva anche se il paziente suda molto. L'urina emessa durante la reazione febbrile si è rivelata quasi sempre fortemente alcalina, mentre negl'intervalli era debolmente acida. La quantità percentuale di urea eliminata durante l'iperpiresi non è aumentata; spesso l'urina presentò abbondante sedimento di fosfati. Furono sempre assenti albumina e glucosio;

6. Le iniezioni di malleina, fatte ad intervalli di uno, due o tre giorni, nelle proporzioni di $^1/_{20}$ o di $^1/_{15}$ di cc. determinarono nello spazio di due mesi un notevole miglioramento nello stato di localizzazioni morvose. Difatti si ebbe una progressiva diminuzione delle tumefazioni ghiandolari esistenti ad ambo i lati del collo, tanto che quelle del lato destro scomparvero completamente e l'ulcerazione soprastante si chiuse del tutto, mentre quelle del lato sinistro si ridussero di al-

tri due terzi. Lo scolo nasale che dapprima s'era fatto più abbondante andò diminuendo. Le elevazioni termiche reattive andarono facendosi man mano meno intense, sopravvenivano tardivamente ed erano di più breve durata, nè si accompagnavano ai disturbi generali che sogliono accompagnare il processo febbrile. Disgraziatamente per ragioni indipendenti da me non mi fu possibile proseguire l'osservazione oltre due mesi, essendosi il paziente allontanato da Padova. In base a questi risultati è però lecito arguire che la malleina abbia nell'uomo un'importanza non sola diagnostica, ma anche curativa

Valore curativo dei prodotti del bacillo della morva.

La maggior parte delle ricerche eseguite quest'anno, aveva per iscopo di stabilire se la infezione mocciosa, spontanea o sperimentale, potesse essere, in qualche modo, curata con successo, mediante i prodotti tossici del bacillo della morva. Il fatto di non essere riuscito a conferire agli animali di laboratorio ed agli equini, l' immunità contro la morva sperimentale, non valse a farmi desistere dal proposito, sia per i risultati contemporaneamente ottenuti nell'uomo, sia per la convinzione acquisita del differente andamento della morva spontanea naturale, e della morva sperimentale in rapporto con la via d' introduzione del bacillo della morva, col grado di virulenza del medesimo, e con la quantità di materiale infettivo introdotto. Nè volli desistere dal mio proposito di tentare, con mezzi razionali, la cura della morva, pensando che

come sonvi malattie infettive contro le quali riesce assai più facile ottenere l'immunità con un trattamento preventivo, anzichè la guarigione quando il morbo sia anche da pochissimo tempo incominciato (tetano), così sonvene altre, nelle quali al contrario, è più facile ottenere la guarigione che non la immunizzazione (forme iniziali della tubercolosi sperimentale).

Indotto da queste considerazioni, ho eseguito parecchie serie di tentativi di cure in svariati animali (cavie, gatti, cani, cavalli), giovandomi dei prodotti tossici del bacillo della morva, tenuto in diverse condizioni, cioè sia sui terreni nutritizî più favorevoli (patate, agar glicerinato), sia in ambienti poco favorevoli (siero di sangue di bue) oppure nello organismo di certi animali che hanno la proprietà di attenuare il detto bacillo verso altri determinati animali.

I risultati di tutte queste serie di esperienze che sto per riferire, furono più favorevoli di quelli miranti a conferire la immunizzazione col trattamento preventivo; difatti m'è riuscito di ottenere la guarigione della morva sperimentale in alcune cavie ed in un cane, nonchè della morva naturale in un cavallo che non solo presentava i comuni sintomi clinici della infezione, ma ancora aveva reagito alla malleina diagnostica, ed il cui sangue, inoculato in due cavie le aveva rese morvose.

Poichè il metodo di cura non è stato costantemente eguale per tutti gli animali, ma svariato, in rapporto col diverso grado di recettività al virus morvoso, è opportuno rife-

rire i risultati ottenuti in ciascuna specie coi metodi adoperati.

Non poche difficoltà ho incontrato ad ottenere la guarigione delle cavie, vuoi perchè le culture adoperate per la infezione erano troppo virulenti, vuoi perchè la presenza dei prodotti tossici del bacillo della morva introdotti a scopo curativo sotto varia forma, o di malleina o di siero, alterando la nutrizione degli animali facilitava la moltiplicazione e la diffusione del bacillo della morva nell'organismo da curarsi.

Dopo avere avuto parecchi insuccessi nel trattamento curativo mediante la malleina estratta dalle culture, insuccessi consistenti nel fatto che le cavie curate, quantunque presentassero un andamento della malattia molto più lento che nei controlli, ed avessero dei nodi morvosi più piccoli e dall'aspetto più fibroso, soccombevano allo stesso modo, mi decisi a sperimentare col siero di bue nel quale avevo per lungo tempo tenuto de' bacilli della morva tolti da culture d' agar o di patata.

Tale siero, che, come è noto, non si presta alla vegetazione del bacillo della morva, veniva mantenuto in termostato, all' oscuro, ed alla temperatura di 30° 32° C. per 2 o 3 settimane, indi filtrato attraverso la candela di Chamberland, veniva utilizzato per la cura. Ho sottoposto a tale cura parecchie cavie fin dai primi giorni della infezione, che solevo praticare con miscele allungate di culture virulente. L'iniezione la facevo nel connettivo sottocutaneo in vicinanza dei nodi che tosto si sviluppavano in corrispondenza del

punto d'innesto e la quantità di siero curativo che introducevo, variava da $^1/_5$ a $^1/_2$ cc. per volta.

Le cavie così trattate presentarono delle notevoli modificazioni ne' nodi, i quali apparivano più molli e più piani che ne'controlli, e dalle culture dei medesimi si otteneva uno scarso sviluppo. Nessuna delle cavie trattate a questo modo riuscì a guarire, che anzi molto lentamente, soccombettero tutte.

Considerando che questi insuccessi potessero essere attribuiti non tanto alla quantità di materiale infettivo introdotto, quanto al grado di virulenza delle culture adoperate, ho tentato d' intraprendere la cura in cavie infettate con culture attenuate mediante l'invecchiamento e l' essiccamento. Mi procurai a tale uopo della sabbia sterile, che, distribuita in piccole quantità in palloncini d'Erlenmeyer od in provette, veniva, dopo di essere stata sottoposta ad una nuova sterilizzazione, infettata con culture pure di bacillo della morva, e conservata in termostato a 35° per un tempo variabile da 3 a 15 giorni.

Molte cavie infettate sotto la cute con questa polvere, divennero morvose; l' andamento della malattia però era più lento, i nodi più piccoli, più piani, e le localizzazioni viscerali ed articolari meno gravi. Una parte di queste cavie, così infettate, venne sottoposta a cura col siero di sangue di bue, filtrato dopo d'essere stato a contatto con le culture di morva; un'altra parte venne abbandonata a sè stesse. Queste ultime morirono tutte col reperto anatomico e batteriologico della morva. Tra le cavie curate, notai alcuni casi certi di

guarigione. Così in due cavie innestate con terra mista a sangue d'una cavia morvosa (essiccamento di 2 giorni), i nodi morvosi scomparvero rapidamente durante la iniezione di siero, mentre ne' controlli la malattia ebbe un esito progressivo seguito da esito letale. Altre due cavie sottoposte alla cura del siero preparato, dopo di essere state rese morvose con l'innesto di terra infettata con pus di cavallo morvoso, ricco di bacilli (essiccamento di 11 giorni) sopravvissero, mentre le cavie di controllo morirono dopo d'aver presentato dei nodi della grandezza d'una nocciuola, duri, profondi, aderenti, nella località d' innesto. In altre quattro cavie, nelle quali si era introdotta sotto la cute una piccola quantità di cultura di morva essiccata da due mesi, e nelle quali dopo pochi giorni eransi manifestati degli inspessimenti nodulari, ho praticato una serie di 6 iniezioni curative col mio siero, a distanza di tre giorni l'una dall'altra, e notai come mentre i controlli presentavano dei nodi circoscritti, profondi, le cavie curate avevano soltanto un leggiero inspessimento piano.

Da questa esperienza però non mi è dato di tirare una conclusione sicura, poichè dopo un certo tempo ogni lesione andò scomparendo, sia nelle cavie curate, come in quelle che fungevano da controllo.

Nella cura della morva sperimentale delle cavie, i maggiori vantaggi furono, in conclusione, ottenuti dal siero di sangue di bue, contenente i prodotti tossici del bacillo della morva. Noto però che ove non si adoperi la cautela di produrre delle infezioni con un vi-

rus attenuato, non si riesce a produrre la guarigione.

Risultati più favorevoli nella cura della morva sperimentale, ho ottenuto nel cane, mediante la malleina estratta dalle culture; tali risultati più favorevoli stanno anche in rapporto con una certa resistenza che avrebbe il cane, rispetto alla cavia, al virus morvoso.

Mentre la iniezione ripetuta di dosi relativamente forti di malleina estratta da culture, determina ne' cani un progressivo dimagramento che li rende meno resistenti all'azione del bacillo della morva, questa stessa sostanza iniettata in minime quantità al disotto della cute di cani già morvosi, agisce beneficamente arrestando in poche settimane il processo infettivo.

In un grosso cane da caccia che, in seguito all'innesto di cultura virulenta di morva sotto la cute, presentava una vasta ulcerazione sulla località dell' innesto, con margini infiltrati, fondo lardaceo, ulcerazione che era tosto seguita dalla comparsa di altre soluzioni di continuo al padiglione dell' orecchio, al dorso, ai fianchi ed alle gambe, intrapresi la cura, dopo di avere dimostrato come nel pus che gemeva dalla superficie delle piaghe esistessero i bacilli della morva. Ogni 3-4 giorni venivano iniettati $^1/_3$-$^1/_2$ cc. di malleina diluita a parti eguali con acqua sterile.

In capo ad un mese le ulcere erano completamente riparate, e l'animale, che al principio della cura già aveva incominciato a dimagrare si ristabilì completamente. Ucciso

mentre godeva buona salute, non presentò all'autopsia alcuna alterazione.

Questo esperimento, che, per la sua nettezza, non fa sentire il bisogno d' accennare ad altri consimili, dimostra all'evidenza l'efficacia curativa della malleina pel cane. Per dissipare il dubbio che potrebbe nascere nella mente di coloro che ritengono che il cane infettato di morva soglia guarire spontaneamente, ricorderò che il cane che fungeva da controllo a quello curato, essendo stato infettato con la medesima cultura, soccombette di morva; inoltre ricorderò come nessuno de' cani da me inoculati con culture virulente di morva guarì spontaneamente.

Le differenze nel modo di esplicarsi della efficacia terapeutica dei prodotti tossici del bacillo della morva (siero di sangue bovino contenente i tossici, malleina) stanno probabilmente in rapporto con la costituzione individuale, onde risulta che mentre la malleina non giova alla cavie è utile per il cane, laddove per la prima giova il siero bovino.

Cura della morva spontanea nel cavallo.

Già fino dal 1892 in una mia nota preventiva, accennando alle proprieta biologiche di varie specie di malleina, dimostravo come si possano produrre effetti differenti a seconda che si usano malleine estratte da culture o da sangue e da emulsioni di visceri di animali morti di morva. Nelle esperienze di questi ultimi due anni ebbi campo di convincermi come la tolleranza verso queste malleine derivanti da sangue e da visceri freschi

è sempre assai maggiore che non sia quella verso le malleine estratte da culture recenti ed attive. Ciò, a mio avviso, dipenderebbe non soltanto da una minore quantità di materiale tossico esistente nelle malleine estratte dal sangue fresco, ma ancora dalla proprietà che ha l'organismo di certi animali di diminuire la virulenza e l'attività di sviluppo del bacillo della morva. Approfittando della conoscenza del fatto che il virus morvoso si attenua verso il cavallo dopo di avere attraversato l'organismo del gatto, conoscenza che devesi alle esperienze di Zakharoff (1) ho iniziato una serie di ricerche tendenti ad indagare se mediante l'iniezione di malleina preparata col sangue e coi visceri freschi del gatto morvoso si potesse ottenere la guarigione della morva nel cavallo.

Poichè non disponevo di locali e di mezzi per accogliere direttamente nel mio Istituto i cavalli da curare, una parte degli animali venne trattata presso la scuola veterinaria di Milano, nella Clinica medica del prof. Giuseppe Levi che gentilmente si assunse l'impegno di applicare il mio metodo terapeutico. Un'altra parte dei cavalli venne curata direttamente da me. Il numero dei risultati positivi che ho finora registrato è molto esiguo, avendo avuto a disposizione soltanto uno scarso numero di cavalli nei quali l'infezione si trovava in un periodo incipiente. Mi

---

(1) Zakharoff.—Sulla produzione dell'immunità nei cavalli contro la morva. Rendiconto speciale dell'Istituto veterinario di Charkoff. Vol. II. 1889, pubblicato in lingua russa.

limiterò per ciò a riferire di un caso nel quale dopo il trattamento con la malleina cessò in modo definitivo ogni manifestazione clinica della morva e da oltre un anno l'animale compie il suo lavoro giornaliero come per lo innanzi, senza presentare il menomo disturbo.

Prima di riferire dettagliatamente i risultati voglio ricordare che alla malleina preparata col sangue e coi visceri morvosi ho dato il nome di *curativa* per distinguerla da quella preparata con le culture d' agar e di patata che chiamo *diagnostica*. Il metodo di estrazione è uguale a quello adoperato per la preparazione della malleina dalle culture e che già ho riferito nella mia nota preventiva. Il liquido ha una reazione decisamente alcalina, è d'aspetto grigiastro paglierino ed è inodoro.

Il cavallo in questione appartiene ad una batteria del 20° Regg. d'artiglieria; da qualche tempo presentava dimagramento, scolo muco-purulento da ambo le narici, ulcerazioni disseminate sulla mucosa del setto nasale ed ingorghi delle ghiandole peritracheali.

La commissione incaricata di giudicare dello stato del cavallo, aveva praticato delle iniezioni di prova con la malleina diagnostica, le quali avevano determinato una forte reazione febbrile, di tre gradi, reazione che durò quasi 48 ore. Ottenuta la sospensione dell'ordine d'abbattimento dell' animale iniziai una serie di 13 iniezioni di malleina curativa da 1-2 ½ cc. al di sotto della cute. Le iniezioni vennero praticate dal dott. E. Sar-

zetto, sottotenente veterinario, che qui sento il dovere di ringraziare. Dopo ogni iniezione, che si ripeteva ad intervalli di tempo varî da 2 a 4 giorni, la temperatura veniva misurata ad ogni ora e mai si constatò la benchè minima reazione febbrile.

Innanzi di iniziare la cura vennero inoculate due cavie col secreto nasale, e l'esistenza della morva fu confermata anche dall'esperimento.

Il periodo della cura durò 45 giorni, durante i quali l'animale andò rapidamente migliorando: lo scolo nasale cessò del tutto, le tumefazioni ghiandolari si ridussero e le ulcerazioni della mucosa nasale scomparvero. Nel corso della cura fu provata per tre volte la malleina diagnostica e si potè constatare già nella seconda volta come la reazione febbrile fosse meno intensa e di minore durata. Nell'ultima volta l'iniezione di malleina diagnostica non produsse alcuna reazione termica.

In base a questo unico favorevole risultato non si può dire di avere fra le mani il rimedio sicuro e costante contro la morva negli equini, occorrendo, prima di concludere su questo importante argomento, nuovi fatti. Nè si può qui confondere con la guarigione definitiva quello stato di notevole miglioramento che talora si verifica spontaneamente nei cavalli mocciosi, anche senza essere sottoposti ad alcuna cura. Il risultato da me ottenuto, può valere soltanto a richiamare l'attenzione degli studiosi sulla possibilità di curare con vantaggio e di guarire i cavalli mocciosi. Anche concedendo che il nostro cavallo, che

da oltre un anno gode buona salute e compie il suo servizio regolarmente, non sia proprio guarito, si deve però convenire che col trattamento con la mia malleina curativa, l'organismo del cavallo ammalato si è così profondamente modificato da non reagire più alla malleina diagnostica preparata con le culture, e da non presentare più i soliti sintomi della morva.

L'autopsia sarebbe l'unico mezzo per decidere la questione, mezzo che finora non si è potuto mettere in pratica, a complemento della mia osservazione.

I risultati ottenuti finora nella R. Scuola Sup. di medicina veterinaria a Milano non corrisposero alla mia aspettativa, essendo stati assunti in cura animali in cui la malattia era molto avanzata. E' stato tuttavia notato come l'iniezione di forti dosi giornaliere 8-12 cc. di malleina curativa fa diminuire e cessare in poco tempo lo scolo nasale e gl'ingorghi ghiandolari.

Alcuni cavalli uccisi ad un periodo avanzato della cura mostrarono in via di cicatrizzazione la maggior parte delle ulcere della mucosa del setto nasale. I cavalli durante la cura intensiva dimagrano grandemente anche se l'appetito si mantiene; quest'azione distrofica sui tessuti è verisimilmente da attribuirsi al tossico del bacillo della morva.

In base adunque a tutte queste mie esperienze si potrebbe concludere che i prodotti del bacillo della morva oltre che un indiscutibile valore diagnostico posseggono anche delle virtù curative, limitando lo sviluppo e

la diffusione del bacillo della morva nell'organismo degli animali sensibili.

Quest'efficacia terapeutica varia nei differenti animali a seconda della costituzione di detti prodotti, essendo in taluni animali come nella cavie efficaci i prodotti del bacillo della morva modificato dal siero di sangue bovino—mentre nel cavallo sono più utili i prodotti del bacillo modificato dall'organismo del gatto, laddove nell'uomo e nel cane manifestano una indubbia efficacia i prodotti delle culture artificiali, sotto la forma della così detta malleina.

Riguardo infine alla quantità di questi varî prodotti che meglio si presta a far conseguire gli effetti desiderati, si deve concludere essere miglior partito attenersi alle dosi minime, come quelle che evitano il sopravvenire della distrofia tossica.